

M²⁾³⁾ (² Univ Tokyo, ³ Nihon Univ). (Oral) Correlation of molecular dynamics analysis and Ca²⁺ homeostasis in mutant type 1 ryanodine receptors. 20th International Symposium on Calcium Binding Proteins and Calcium Function in Health and Disease (CaBP20). Awaji, Oct.

- 16) 山澤徳志子, 中村直俊 (京都大), 佐藤主税 (産業技術総合研究所). (口頭) 大気圧走査電子顕微鏡で唾液腺組織を観る. 2018年生体運動研究合同班会議. 東京, 1月.
- 17) Yamazawa T. (Planned Symposium 17: Joint Symposium with the Biophysical Society of Japan: Cutting-Edge Interdisciplinary Physiology for Heat Production and Sensing) Analysis of disease mutants of type 1 ryanodine receptor by molecular dynamics simulation and calcium imaging. 第95回日本生理学会大会. 高松, 3月. [J Physiol Sci 2018; 68(Suppl.1) : S24]
- 18) Ohno T. (Poster) Spin-spin relaxation of ¹H NMR signals from highly ordered myosin filaments suspension. 第95回日本生理学会大会. 高松, 3月. [J Physiol Sci 2018; 68(Suppl.1) : S147]
- 19) Watanabe M (Tokyo Metropolitan Univ), Nakahara N, Ishida Y (Bunkyo Gakuin Univ). (Poster) Effects of beta escin skinning on X-ray diffraction pattern of taenia cecum smooth muscle from guinea pig. 第95回日本生理学会大会. 高松, 3月. [J Physiol Sci 2018; 68(Suppl.1) : S147]
- 20) Nakahara N, Ohno T, Kimura M, Kimura S, Takemori S. (Poster) Interaction between water and myoproteins evaluated with scanning calorimetry. 第95回日本生理学会大会. 高松, 3月. [J Physiol Sci 2018; 68(Suppl.1) : S179]

IV. 著 書

- 1) 山口眞紀, 橋本 透訳. 3章: 筋骨格系 V. 骨格筋. 栗原 敏監修, 大橋十也, 岡野ジェイムス洋尚, 本郷賢一, 横尾 隆監訳. イラストレイテッド統合臨床基礎医学: リッピンコットシリーズ. 東京: 丸善出版, 2018. p.132-48.

細胞生理学講座

教授: 南沢 享 循環生理・病態学
 准教授: 福田 紀男 筋生理学
 准教授: 草刈洋一郎 筋病態学
 講師: 赤池 徹 発達循環器学

教育・研究概要

I. 教育概要

2017年度に本講座は以下の課目を担当した。

医学科: コース基礎医学Ⅱ(ユニット「循環器」(ユニット責任者: 南沢), ユニット「泌尿器」(ユニット責任者: 南沢), ユニット「呼吸器」, ユニット「機能系実習(生理学系)」(ユニット責任者: 南沢)), コース臨床基礎医学(ユニット「症候学演習(ユニット責任者: 草刈), ユニット「感染・免疫テュートリアル」), コース研究室配属, 英語論文抄読演習, コース臨床医学Ⅱ(ユニット「症候から病態へ」)

看護学科: 解剖生理学Ⅲ(ユニット責任者: 南沢)
 看護専門学校(慈恵看護専門学校): 解剖生理学講義(ユニット責任者: 南沢)

II. 研究概要

1. 大血管の発生と機能獲得・維持の機序解明

1) 肺静脈系の特殊性と病態生理の解明

肺静脈は高濃度酸素血に曝されること, 左心房と接合する肺静脈部位は心房細動を引き起こす異所性刺激発生部位になることなど, 体静脈とは異なる特殊な低圧系血管であるが, その血管特性の理解は進んでいない。そこで肺静脈の構造的・機能的特徴が構築される分子機序を解明することを目的として, 肺静脈の網羅的遺伝子発現解析を行った。

また, 手術的に左房狭窄を作成し, 世界でも報告例がなかった左心系心障害による肺高血圧症モデルラットを確立し, 組織学的検討や遺伝子発現変化を観察した。

2) 動脈管閉鎖機序の解明

動脈管は, 肺動脈と大動脈を連結し, 血液をバイパスする胎生期特有の大血管であり, 生後に閉鎖する。我々は, 動脈管が生後に閉鎖する分子機序を, ラット胎仔, ニワトリ胚, ヒト標本を用いて検討している。2017年度は兵庫県立こども病院心臓血管外科との共同研究でヒト動脈管標本を使って, 長期プロスタグランジン E₁ 使用による動脈管の組織学

的变化を検討した。

2. 筋小胞体機能の制御機構の解明

心機能や骨格筋機能を維持する上で、筋小胞体を介した Ca^{2+} 調節は中心的な役割を担う。2017年度は筋小胞体膜タンパク質であり、SERCA2の抑制作用をもつ phospholamban を特異的に脱リン酸化するホスファターゼを見出し、報告した。この研究は UCLA との共同研究の成果である。

3. 心筋代謝制御機構の解明

心筋はエネルギー代謝の盛んな臓器のひとつであり、70~90%のエネルギー代謝は脂肪酸に依存している。心不全になると脂肪酸代謝が低下し、糖代謝が進捗するが、その代謝改善にビタミン B_1 が有効であるかを検討する実験を行った。心臓の虚血再灌流障害時において、ビタミン B_1 (thiamine pyrophosphate: TPP) を前投与した心臓では、虚血再灌流後の心収縮力が有意に高かった。現在、電子顕微鏡による微細構造変化の観察と、質量分析法によるエネルギー代謝の変化を起こす因子を網羅的に解析している。

4. 心筋過伸展ストレスによる心筋機能低下の機序解明

心室への過剰な容量負荷は、心不全の原因となり、心筋収縮力の減弱ならびに心筋の線維化をもたらすことが知られている。過度な容量負荷が原因で心筋は過伸展されるが、線維化発症の詳細な機序は解明されていない。そこで、筋線維方向がほぼ一定である乳頭筋を用いて段階的な過伸展を与え、伸展度に対する線維化関連因子の変化を測定した。

乳頭筋過伸展で過伸展の程度に相関した張力減弱を認めた。一方で、乳頭筋過伸展で心不全関連因子 (BNP) と線維化関連因子 (CTGF, PC-3) が上昇した。

心筋の過伸展により、線維化関連因子の発現は数時間以内に上昇することが明らかになった。現在、過伸展による微細形態変化の観察を施行している。

5. サルコメア収縮機構の解明

心臓のポンプ機能は、心筋細胞のサルコメア長が 100nm 程度変化しただけでも大きく変化する (Frank-Starling 機構)。我々は、マウス *in vivo* 左心室の心筋細胞において単一サルコメア動態を高空間 (20nm)・時間 (100 frames per second) 分解能で計測し、それらのナノ情報を心電図、左心室内圧、圧容積関係 (マクロ情報) と同時にリアルタイム解析することのできるシステムを構築した。In vivo 心筋細胞の Z 線に α -actinin-AcGFP を発現させ、蛍光強度のピーク間距離をサルコメア長として測定

した。同一筋原線維内の 30 個の連続したサルコメア動態を詳細に解析した結果、1) 各々のサルコメア長にはバラツキがあり、平均値は拡張期、収縮期においてそれぞれ 1.88 ± 0.29 および $1.66 \pm 0.19 \mu m$ であること、2) 各サルコメアの収縮・弛緩のタイミングは必ずしも同期していないこと、3) サルコメアには筋原線維全体の収縮弛緩動態に対する貢献度の高いものと低いものとが混在すること (R: $-0.2 \sim 0.8$)、4) 貢献度の高いサルコメアと低いサルコメアはほぼ同じ割合で存在することが明らかとなった。我々が開発した *in vivo* ナノ計測技術は、従来の研究では不可能であった分子、細胞、臓器・個体の階層をつなぐものであり、正常心筋のみならず病態心筋の機能解析にも有用であると期待される。

「点検・評価」

1. 教育

医学科・コース基礎医科学Ⅱ (ユニット「循環器」・ユニット「泌尿器」・ユニット「呼吸器」) 及び看護学科・解剖生理学Ⅲにおいて、2016年度の方針を踏襲した。双方向性アクティブラーニングのため、クリッカーに加えて、一部の講義に LINE を取り入れ、学生には好評であった。こうした active learning への取り組みは、一部教員に限定されているため、今後、広く利用を進めてゆくことが望まれる。2017年度も e-learning を利用して、試験対策の練習問題を配信した。2017年度は、問題数を少し減らして、学生が取り組みやすくし、ほぼ全員の学生が受講した。

ユニット「機能系実習 (生理学系)」では、心電図実習において、演習問題を多く取り入れた形式に変更し、学生からは好評であった。実習前の予習として心電図及び活動電位の講義科目は全員の受講を促した。

コース研究室配属は、2017年度は宇宙航空医学研究室への配属 2 名、本講座配属 6 名の学生を指導した。例年度同様に 6 週間で個々の学生に研究テーマを持たせて取り組ませるとともに、8 名全員の学生に対し、配属開始と終了時に研究プレゼンテーションを行わせた。

また、学部 5 年生 3 名がマレーシアのマラヤ大学で開催された国際医学生生理学クイズに参加するため、南沢が引率した。

2. 研究

上述した研究テーマは、各教員が自ら発案し、小規模な研究グループを形成して、独自性を保ちつつ、研究を推進している。2017年度は小比類巻生(助教)

が日本生理学会入澤宏・彩記念 若手研究奨励賞(心臓循環分野)を受賞し、さらに新莊聡子(ポストドクトラルフェロー)がASCB | EMBO 2017 Meeting Travel Award, The 8th TAKAO International Symposium Poster Award, 碓井文雄(学部4年生)が成医会ポスター賞を受賞することが出来た。

教室としてより高いレベルの研究を行うためには、各研究グループが本講座以外の本学研究グループ、特に臨床系研究グループとの共同研究を進めることが必要不可欠である。そのためのひとつの方策として、学外研究機関との共同研究を活性化させるため、本講座主催の「心血管研究の最前線セミナー」を継続しており、2017年度には3回開催を果たすことが出来た。

2017年度においても各教員が文科省科研費などの獲得・継続によって、資金面では比較的安定した研究活動を行うことが出来た。しかし、科研費の一部は最終年度となるため、さらなる研究発展のため、科研費の新規採択及び大型研究費の獲得を、今後も目指してゆく必要がある。

研究活動の成果として、教員・大学院生の奮起によって、2017年度は原著英文論文7編、総説1編とほぼ2016年度と同じレベルを維持することが出来た。今後も原著論文をコンスタントに発表し、より高いレベルの雑誌に掲載してゆく必要がある。

3. その他の学内活動

医学教育の啓蒙(アウトリーチ)活動においては、2016年度に引き続き「働き者の心臓を見て、触って、聴いて、知りつくそう」というテーマで文部科学省事業「ひらめき☆とさめきサイエンス」を開催した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Fujimoto Y, Urashima T, Kawachi F, Akaike T, Kusakari Y, Ida H, Minamisawa S. Pulmonary hypertension due to left heart disease causes intrapulmonary venous arterIALIZATION in rats. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 154(5): 1742-53.
- 2) Akaike T, Du N¹⁾, Lu G¹⁾, Minamisawa S, Wang Y¹⁾, Ruan H¹⁾ (¹ UCLA). A sarcoplasmic reticulum localized protein phosphatase regulates phospholamban phosphorylation and promotes ischemia reperfusion injury in heart. *JACC Basic Transl Sci* 2017; 2(2): 160-80.
- 3) Shinjo S, Jiang S (Niigata Coll Med Tech), Nameta M (Niigata Univ), Suzuki T¹⁾, Kanai M¹⁾, Nomura Y¹⁾, Goda N¹⁾ (¹ Waseda Univ). Disruption of the

mitochondria-associated ER membrane (MAM) plays a central role in palmitic acid-induced insulin resistance. *Exp Cell Res* 2017; 359(1): 86-93.

- 4) Ishiwata S¹⁾, Miyazaki M¹⁾, Sato K (Hokkaido Univ), Nakagome K¹⁾, Shintani SA (Univ Tokyo), Kobirumaki-Shimozawa F, Fukuda N, Suzuki K¹⁾, Takagi J²⁾, Shimamoto Y²⁾ (² Natl Inst Genetics), Itabashi T¹⁾ (¹ Waseda Univ). Dynamic properties of bio-motile systems with a liquid-crystalline structure. *Molecular Crystals and Liquid Crystals* 2017; 647: 127-50.
- 5) Iuchi H, Sakamoto M, Matsutani D, Suzuki H, Kayama Y, Takeda N (Univ Tokyo), Minamisawa S, Utsunomiya K. Time-dependent effects of ipragliflozin on behaviour and energy homeostasis in normal and type 2 diabetic rats: continuous glucose telemetry analysis. *Sci Rep* 2017; 7(1): 11906.
- 6) Rose BA¹⁾, Yokota T¹⁾²⁾ (² Waseda Univ), Chintalgattu V³⁾, Ren S¹⁾, Iruela-Arispe L¹⁾, Khakoo AY³⁾ (³ Amgen), Minamisawa S, Wang Y¹⁾ (¹ UCLA). Cardiac myocyte p38 α kinase regulates angiogenesis via myocyte-endothelial cell cross-talk during stress-induced remodeling in heart. *J Biol Chem* 2017; 292 (31): 12787-800.
- 7) Arai T¹⁾, Ono Y¹⁾, Arimura Y¹⁾, Sayama K¹⁾, Suzuki T¹⁾, Shinjo S, Kanai M¹⁾, Abe SI (Kumamoto Health Sci Univ), Semba K¹⁾, Goda N¹⁾ (¹ Waseda Univ). Type I neuregulin1 α is a novel local mediator to suppress hepatic gluconeogenesis in mice. *Sci Rep* 2017; 7: 42959.

II. 総 説

- 1) Yokoyama U¹⁾, Ichikawa Y¹⁾, Minamisawa S, Ishikawa Y¹⁾ (¹ Yokohama City Univ). Pathology and molecular mechanisms of coarctation of the aorta and its association with the ductus arteriosus. *J Physiol Sci* 2017; 67(2): 259-70.

III. 学会発表

- 1) 藤本義隆, 浦島 崇, 河内文江, 赤池 徹, 草刈洋一郎, 南沢 享. (ポスター) 左心系病変に伴う肺高血圧症モデルラットでは肺内肺静脈の動脈化を認める. 第94回日本生理学会大会. 浜松, 2017年3月.
- 2) 岩城隆馬¹⁾, 松久弘典¹⁾, 大嶋義博¹⁾ (¹ 神戸子ども病院), 赤池 徹, 南沢 享, 築部卓郎 (日本赤十字神戸病院). (口頭) プロスタグランディン (PGE₂) 製剤の長期投与が動脈管に及ぼす組織的変化の検討. 第47回日本心臓血管外科学会学術集会. 東京, 2017年3月.

- 3) Fujimoto Y, Minamisawa S. (Poster) Pulmonary hypertension due to left atrium stenosis caused intrapulmonary venous arterialization in rats. 10th International Conference Neonatal & Childhood Pulmonary Vascular Disease. San Francisco, 2017 Mar.
- 4) 横山詩子¹⁾, 南沢 享, 石川義弘¹⁾ (¹ 横浜市立大). (口頭) 動脈管の基礎研究から臨床へ. 第120回日本小児科学会学術集会. 東京, 4月.
- 5) Iwaki R¹⁾, Matsuhisa H¹⁾, Oshima Y¹⁾ (¹ Kobe Children's Hosp), Hoshino M²⁾, Yagi N²⁾ (² SPring-8), Minamisawa S, Akaike T, Morita K, Shinohara G, Kaneko Y, Morishita H³⁾ (³ Natl Med Ctr Children Mothers), Takahashi M (Niigata Univ), Tsukube T (Japanese Red Cross Kobe Hosp), Okita Y (Kobe Univ). (Poster) The effect of long-term administration of PGE1 on the morphological change of ductus arteriosus. BCVS (Basic Cardiovascular Sciences) Scientific Sessions 2017. Portland, July.
- 6) 南沢 享. (口頭) トロポニンTアミノ酸変異(ΔK210) ノックインマウスは幼児期発症拡張型心筋症モデルとなり得る. 第65回日本心臓病学会学術集会. 大阪, 9月.
- 7) 草刈洋一郎, 碓井文雄, 南沢 享. (口頭) 乳頭筋過伸展による線維化関連因子の発現変化. 第247回生理学東京談話会. 東京, 10月.
- 8) Akaike T, Minamisawa S. (Poster) Inhibition of cyclooxygenase contracts chicken ductus arteriosus. The 8th TAKAO International Symposium. Matsue, Oct.
- 9) Sakuma T, Akaike T, Minamisawa S. (Poster) Prostaglandin E₂ receptor EP4 inhibition constricts the rat ductus arteriosus. The 8th TAKAO International Symposium. Matsue, Oct.
- 10) Shinjo S, Akaike T, Ohmori E, Kajimura I, Goda N (Waseda Univ), Minamisawa S. (Poster) Transcriptional profiles in the chicken ductus arteriosus during hatching (優秀ポスター賞). The 8th TAKAO International Symposium. Matsue, Oct.
- 11) Usui F, Yamada Y, Kusakari Y, Minamisawa S. (Poster) Diastolic overstretch of isolated rat papillary muscle reduced force development and increased gene expression of fibrosis-related factors (優秀ポスター賞). 第134回成医学会総会. 東京, 10月.
- 12) 新莊聡子, 八神淑英 (新潟医療技術専門学校), 行田正晃 (新潟大), 南沢 享, 合田巨人 (早稲田大). (口頭) インスリン抵抗性における小胞体・ミトコンドリア接触領域減少の役割. 第17回日本ミトコンドリア学会年会. 京都, 11月.
- 13) Iwaki R¹⁾, Matsuhisa H¹⁾, Oshima Y¹⁾ (¹ Kobe Children's Hosp), Hoshino M²⁾, Yagi N²⁾ (² SPring-8), Minamisawa S, Akaike T, Morita K, Shinohara G, Kaneko Y³⁾, Morishita H³⁾ (³ Natl Med Ctr Children Mothers), Takahashi M (Niigata Univ), Tsukube T (Japanese Red Cross Kobe Hosp), Okita Y (Kobe Univ). (Poster) The effect of long-term administration of PGE1 on the morphological change of ductus arteriosus. AHA (American Heart Association) Scientific Sessions 2017. Anaheim, Nov.
- 14) Shinjo S, Jiang S (Niigata Coll Med Tech), Nameta M (Niigata Univ), Minamisawa S, Goda N (Waseda Univ). (Poster) Reduction in the ER-mitochondria contact site plays an important role in palmitic acid-induced insulin resistance (Travel Awards). ASCB | EMBO 2017 Meeting. Philadelphia, Dec.
- 15) 大山廣太郎, 新谷正嶺, 塚本精一, 小比類巻生, 下澤東吾 (東京大), 鈴木 団 (大阪大), 石渡信一 (早稲田大), 福田紀男. (口頭) サルコメア収縮の蛍光イメージングと光操作技術の開発. 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発 平成29年度研究班会議. 東京, 12月.

IV. 著 書

- 1) 南沢 享訳. 第8章: 心血管系. 佐久間康夫 (東京医療学院大, 日本医科大) 監訳. カラー図解よくわかる生理学の基礎. 第2版. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2017. p.198-233.
- 2) Minamisawa S. Chapter 12: Regulation of calcium uptake into the sarcoplasmic reticulum in the heart. In: Sugi H (Teikyo Univ) ed. Muscle Contraction and Cell Motility: Fundamentals and Developments. Singapore: Pan Stanford Publishing, 2016. p.303-32.

V. その他

- 1) 南沢 享. 研究成果 生活習慣病班 心血管系における弾性線維形成・維持の機構解明. 平成24年度～平成28年度私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 ストレス応答制御に基づく次世代型健康長寿科学の研究拠点形成 成果報告書 2017: 26-7.